

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

E

AB JP 10324631 A UPAB: 19990224

IgE antibody production inhibitor containing a compound of formula (I) or its salts is new. R1 = H, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, halo, NO2, or optionally protected NH2; R2 = optionally protected OH, halo, or optionally protected NH2; R3 = H or an organic group; R4, R8 = H or lower alkyl; and Z = O, S, S(=O) or SO2.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 10 - 3 2 4 6 3 1

(43) 公開日 平成10年(1998)12月8日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 31/535	A E D	A 6 1 K 31/535 A E D
	31/54	31/54
// C 0 7 D 498/06		C 0 7 D 498/06
513/06		513/06

審査請求 未請求 請求項の数 8

OL

(全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-132414

(22) 出願日 平成9年(1997)5月22日

(71) 出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72) 発明者 関 信男

兵庫県宝塚市中山桜台6-6-15

(72) 発明者 山岡 真希子

大阪府大阪市東淀川区豊新1-12-6-53

(72) 発明者 辻 喜良

大阪府岸和田市畑町170

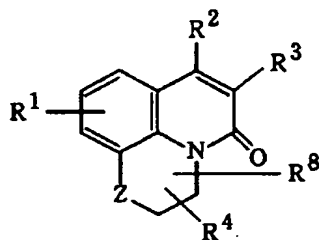
(54) 【発明の名称】 I g E 抗体産生抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 I g E 抗体の産生に対して強い抑制作用を有する優れた医薬品を供給する。

【解決手段】 一般式：

【化 1】

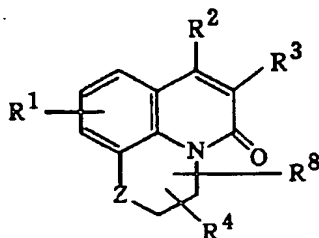


〔式中、R¹ は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ等を、R² はヒドロキシ、保護されたヒドロキシ等を、R³ は水素または有機基を、R⁴ は水素または低級アルキルを、R⁸ は水素または低級アルキルを、-Z-は-O-等の基をそれぞれ表わす。〕で表わされる化合物およびその医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする I g E 抗体産生抑制剤を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化 1】



〔式中、R¹ は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたは保護されたアミノを、

R² はヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、ハロゲン、アミノまたは保護されたアミノを、

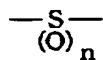
R³ は水素または有機基を、

R⁴ は水素または低級アルキルを、

R⁸ は水素または低級アルキルを、

—Z—は—O—または式：

【化 2】



〔式中、nは0、1または2を表す〕の基を、それぞれ表わす。〕で示される化合物およびその医薬として許容しうる塩を有効成分として含有することを特徴とする I g E 抗体産生抑制剤。

【請求項 2】 R¹ が水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはアシルアミノであり、

R² がヒドロキシ、アシルオキシ、ハロゲン、アミノまたはアシルアミノであり、

R³ がカルボキシまたはアシルである請求項 1 に記載の I g E 抗体産生抑制剤。

【請求項 3】 R¹ が水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはアルカノイルアミノであり、

R² がヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノまたはアシルアミノであり、

R³ がカルボキシ、低級アルコキシカルボニル、1～3 個の適当な置換基を有していてもよい複素環カルボニル、または 1 または 2 個の適当な置換基を有していてもよいカルバモイルである請求項 2 に記載の I g E 抗体産生抑制剤。

【請求項 4】 R³ がカルボキシ；低級アルコキシカルボニル；各々が、ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシおよび保護されたカルボキシからなる群から選ばれた 1～3 個の置換基を有していてもよい、インドリニルカルボニル、テトラヒドロキノリルカルボニル、テトラヒドロイソキノリルカルボニル、ジヒドロベン

ゾオキサジニルカルボニルまたはジヒドロベンゾチアジニルカルボニル；または、低級アルキルおよび 1～3 個の適当な置換基を有していてもよいアリールからなる群から選ばれた 1 個または 2 個の置換基を有していてもよいカルバモイルである請求項 3 に記載の I g E 抗体産生抑制剤。

【請求項 5】 R³ がカルボキシ；低級アルコキシカルボニル；各々が、ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシおよびエステル化されたカルボキシからなる群から選ばれた 1 または 2 個の置換基を有していてもよい、インドリニルカルボニル、テトラヒドロキノリルカルボニル、テトラヒドロイソキノリルカルボニル、ジヒドロベンゾオキサジニルカルボニルまたはジヒドロベンゾチアジニルカルボニル；または、低級アルキル、アリール、ハロアリール、低級アルキルチオアリール、低級アルキルスルフィニルアリールおよびアシルアリールからなる群から選ばれた 1 または 2 個の置換基を有していてもよいカルバモイルである請求項 4 に記載の I g E 抗体産生抑制剤。

【請求項 6】 R³ がカルボキシ；低級アルコキシカルボニル；各々が、ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシおよびエステル化されたカルボキシからなる群から選ばれた 1 または 2 個の置換基を有していてもよい、インドリニルカルボニル、テトラヒドロキノリルカルボニル、テトラヒドロイソキノリルカルボニル、ジヒドロベンゾオキサジニルカルボニルまたはジヒドロベンゾチアジニルカルボニル；または、低級アルキル、フェニル、ハロフェニル、低級アルキルチオフェニル、低級アルキルスルフィニルフェニルおよび低級アルキルスルホニルフェニルからなる群から選ばれた 1 または 2 個の置換基を有していてもよいカルバモイルである請求項 5 に記載の I g E 抗体産生抑制剤。

【請求項 7】 R¹ が低級アルコキシであり、R² がヒドロキシであり、R³ が、ハロゲンを有していてもよいインドリニルカルボニルであり、R⁴ が水素であり、R⁸ が水素であり、—Z—が—O—である請求項 6 に記載の I g E 抗体産生抑制剤。

【請求項 8】 化合物が 2, 3-ジヒドロ-6-(4-フルオロ-1-インドリニルカルボニル)-7-ヒドロキシ-9-メトキシ-5-オキソ-5H-ピリド〔1, 2, 3-de〕-1, 4-ベンゾオキサジンまたはその医薬として許容しうる塩である請求項 7 に記載の I g E 抗体産生抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は下記一般式 (I) で示される化合物またはその医薬として許容される塩を有効成分として含有する I g E 抗体産生抑制剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】この発明の下記の一般式 (I) で示される化合物は、WO 93/15083 に記載されているように、公知物質であり、例えば、自己抗原に対して産生される自己抗体の一種である抗 DNA 抗体の産生の抑制作用などの免疫調節作用、抗炎症作用および抗癌作用を有することが知られている。しかしながら、これらの化合物が、外来抗原に対して産生される I g E 抗体の産生を抑制することは知られていなかった。

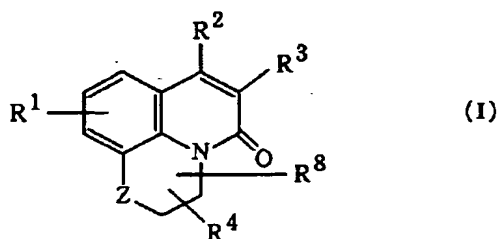
【0003】

【発明が解決しようとする課題】I g E 抗体の産生を抑制する作用を有し、医薬として有用な化合物は知られているが、有効性あるいは毒性の面で未だ改良の余地があり、本発明はさらに有用な医薬の開発を意図してなされたものである。

【0004】

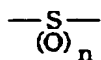
【発明の構成】本発明は、一般式 (I)

【化 3】



【式中、R¹ は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたは保護されたアミノを、R² はヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、ハロゲン、アミノまたは保護されたアミノを、R³ は水素または有機基を、R⁴ は水素または低級アルキルを、R⁸ は水素または低級アルキルを、-Z- は -O- または式：

【化 4】



（式中、n は 0、1 または 2 を表わす）の基を、それぞれ表わす。】で示される化合物またはその医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする I g E 抗体産生抑制剤に関する。

【0005】化合物 (I) の医薬として許容しうる好適な塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、例えば、無機塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩；有機塩基との塩、たとえば有機アミン塩（たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン

塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など）；無機酸付加塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）；有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩（たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など）；塩基性または酸性アミノ酸（たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など）との塩などの、塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。本明細書の上記および後記の説明において、本発明がその範囲内に包含せんとする種々の定義の好適な例ないし具体例を詳細に説明すると、以下の通りである。

【0006】「低級」なる語は、とくに断わらない限り、1～6 個、好ましくは 1～4 個の炭素原子を有する基を意味するために使用する。「高級」なる語は、とくに断わらない限り、7～20 個の炭素原子を有する基を意味するために使用する。好適な「低級アルキル」ならびに「低級アルキルチオ」、「低級アルキルスルフィニル」および「低級アルキルスルホニル」なる表現における好適な「低級アルキル部分」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、そのうちでもより好ましい例は C₁～C₄ アルキルである。好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられ、そのうちでもより好ましい例は C₁～C₄ アルコキシである。好適な「ハロゲン」としては、弗素、塩素、臭素および沃素が挙げられる。好適な「保護されたヒドロキシ」としては、アシルオキシ基などが挙げられる。好適な「保護されたアミノ」としては、アシルアミノなどが挙げられる。

【0007】「アシルオキシ」および「アシルアミノ」なる表現における好適な「アシル部分」としては、カルバモイル、脂肪族アシル基、芳香族環含有アシル基（以下、芳香族アシルという）および複素環含有アシル基（以下、複素環アシルという）が挙げられる。該アシルの好適な例を示せば、次の通りである：カルバモイル；低級または高級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイルなど）；低級または高級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、t

ーベンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなど) ; 低級または高級アルキルスルホニル (たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルなど) ; 低級または高級アルコキシスルホニル (たとえばメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなど) などの脂肪族アシル ; アロイル (たとえばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなど) ; アル (低級) アルカノイル [たとえばフェニル (低級) アルカノイル (たとえばフェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブタノイル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなど)、ナフチル (低級) アルカノイル (たとえばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイルなど) など] ; アル (低級) アルケノイル [たとえばフェニル (低級) アルケノイル (たとえばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェニルヘキセノイルなど)、ナフチル (低級) アルケノイル (たとえばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイル、ナフチルペンテノイルなど) など] ;

【0008】アル (低級) アルコキシカルボニル [たとえばフェニル (低級) アルコキシカルボニル (たとえばベンジルオキシカルボニルなど) など] ; アリールオキシカルボニル (たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど) ; アリールオキシ (低級) アルカノイル (たとえばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなど) ; アリールグリオキシロイル (たとえばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイルなど) ; アレーンスルホニル (たとえばベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど) などの芳香族アシル ; 複素環カルボニル ; 複素環 (低級) アルカノイル (たとえばチエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチル、テトラゾリルアセチルなど) ; 複素環 (低級) アルケノイル (たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど) ; 複素環グリオキシロイル (たとえばチアジアゾリルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイルなど) などの複素環アシル。なお、上記「複素環カルボニル」、「複素環 (低級) アルカノイル」、「複素環 (低級) アルケノイル」および「複素環グリオキシロイル」なる表現における好適な複素環部分は、より詳細には、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個含有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味する。

【0009】とくに好ましい複素環基としては、1~4個の窒素原子を含有する3~8員 (より好ましくは5または6員) 不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルとそのN-オキシド、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニ

ル、ピリダジニル、トリアゾリル (たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル (たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど) など ; 1~4個の窒素原子を含有する3~8員 (より好ましくは5または6員) 飽和複素単環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど ; 1~4個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル (たとえば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリルなど)、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル (たとえば1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなど)、インダゾリル、キノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル (たとえば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニルなど)、ベンゾトリアゾリルなど ; 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~8員 (より好ましくは5または6員) 不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル (たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど) など ; 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~8員 (より好ましくは5または6員) 飽和複素単環基、たとえばモルホリニル、シノドニルなど ;

【0010】1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル (たとえば2H-1, 4-ベンゾオキサジニル、4H-1, 4-ベンゾオキサジニルなど)、ジヒドロベンゾオキサジニル (たとえば3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニルなど) など ; 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~8員 (より好ましくは5または6員) 不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル (たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど)、ジヒドロチアジニルなど ; 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~8員 (より好ましくは5または6員) 飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど ; 1~2個の硫黄原子を含有する3~8員 (より好ましくは5または6員) 不飽和複素単環基、たとえばチエニル、ジヒドロジチエニル、ジヒドロジチオニルなど ; 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアジニル (たとえば2H-1, 4-ベンゾチアジニル、4H-1, 4-ベンゾチアジニルなど)、ジヒドロベンゾチアジニル (たとえば3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジニルなど) など ; 酸素原子1個を含有する

3～8員（より好ましくは5または6員）不飽和複素単環基、たとえばフリルなど；1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する3～8員（より好ましくは5または6員）不飽和複素単環基、たとえばジヒドロオキサチニルなど；1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニル、ベンゾジチニルなど；1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサチニルなど、など。

【0011】上述のアシルは、ハロゲン、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、ニトロ、低級アルキル、複素環基、シクロ（低級）アルキル、アル（低級）アルキル、低級アルコキシ、適当な置換基を有していてもよいアリールなどの、同一または異なる置換基を1～10個有していてもよい。好適な「有機基」としては、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、アル（低級）アルキル、カルボキシ、上に例示した通りのアシルなどが挙げられる。「アル（低級）アルキル」なる表現における好適な「低級アルキル部分」としては、上述のものを挙げることができる。好適な「低級アルケニル」としては、ビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1または2または3-ブテニル、1または2または3または4または5-ヘキセニルなどが挙げられる。好適な「低級アルキニル」としては、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1または2または3-ブチニル、1または2または3または4-ペンチニル、1または2または3または4または5-ヘキシニルなどが挙げられる。

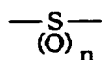
【0012】「1または2個の適当な置換基を有していてもよいカルバモイル」なる表現における好適な「置換基」としては、低級アルキル、複素環基、シクロ（低級）アルキル、適当な置換基を有していてもよいアリール、アル（低級）アルキルなどが挙げられる。好適な「アリール」ならびに「アル（低級）アルキル」なる表現における好適な「アリール部分」としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。「適当な置換基を有していてもよいアリール」なる表現における好適な「置換基」としては、低級アルキルチオ、ハロゲン、低級アルキルスルフィニル、上に例示したときアシルなどが挙げられる。好適な「シクロ（低級）アルキル」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの3～8員環シクロアルキルが挙げられる。好適な「複素環基」としては、上述のものを挙げることができる。好適な「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシなどが挙げられる。該エステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イ

ソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、t-ブチルエステル、ペンチルエステル、t-ペンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステルなど）；低級アルケニルエステル（たとえばビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど）；低級アルコキシアルキルエステル（たとえばメトキシメチルエステル、エトキシメチルエステル、イソプロポキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル、1-エトキシエチルエステルなど）；低級アルキルチオアルキルエステル（たとえばメチルチオメチルエステル、エチルチオメチルエステル、1または2-エチルチオエチルエステル、イソプロピルチオメチルエステルなど）；モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル（たとえば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルなど）；低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル（たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、パレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、2-アセトキシエチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステルなど）；低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル（たとえばメシルメチルエステル、2-メシルエチルエステルなど）；1個以上の適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキルエステル、たとえばフェニル（低級）アルキルエステル（たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ-t-ブチルベンジルエステルなど）；1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールエステル、たとえば置換または無置換フェニルエステル（たとえばフェニルエステル、トリルエステル、t-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル、4-クロロフェニルエステル、4-メトキシフェニルエステルなど）；トリ（低級）アルキルシリルエステル；低級アルキルチオエステル（たとえばメチルチオエステル、エチルチオエステルなど）などが挙げられる。

【0013】化合物（I）の好ましい具体例は、次の通りである。R¹ が水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、アミノ、保護されたアミノ〔より好ましくはアシルアミノ、とくに好ましくは低級アルカノイルアミノ〕、ハロゲンまたはニトロである。R² がヒドロキシ、保護されたヒドロキシ〔より好ましくはアシルオキシ、とくに好ましくは低級アルカノイルオキシ〕、ハロゲン、アミノまたは保護されたアミノ〔より

好ましくはアシルアミノ]であり、 R^3 がカルボキシ、またはアシル[より好ましくは低級アルコキシカルボニル; 1~3個の適当な置換基を有していてもよい複素環カルボニル[より好ましくは、各々が、ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシおよび保護されたカルボキシからなる群から選ばれた1~3個の置換基を有していてもよい、インドリニルカルボニル、テトラヒドロキノリルカルボニル、テトラヒドロイソキノリルカルボニル、テトラヒドロキノキサリニルカルボニル、ジヒドロベンゾオキサジニルカルボニルまたはジヒドロベンゾチアジニルカルボニル; とくに好ましくは、各々が、ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシおよびエステル化されたカルボキシからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよい、インドリニルカルボニル、テトラヒドロキノリルカルボニル、テトラヒドロイソキノリルカルボニル、テトラヒドロキノキサリニルカルボニル、ジヒドロベンゾオキサジニルカルボニルまたはジヒドロベンゾチアジニルカルボニル]; または1または2個の適当な置換基を有していてもよいカルバモイル[より好ましくは、低級アルキルおよび1~3個の適当な置換基を有していてもよいアリールからなる群から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよいカルバモイル; とくに好ましくは、低級アルキル、アリール(より好ましくはフェニル)、ハロアリール(より好ましくはハロフェニル)、低級アルキルチオアリール(より好ましくは低級アルキルチオフェニル)、低級アルキルスルフィニルアリール(より好ましくは低級アルキルスルフィニルフェニル)およびアシルアリール(より好ましくは低級アルキルスルホニルフェニル)からなる群から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよいカルバモイル]]であり、 R^4 が水素または低級アルキルであり、 R^5 が水素または低級アルキルであり、 $-Z-$ が $-O-$ または式

[化5]



(ここに、 n は、0、1または2である)の基である。

【0014】本発明の化合物(I)およびそれらの医薬として許容しうる塩は、ヒトおよび動物における炎症状態、種々の疼痛、膠原病、自己免疫疾患、種々の免疫疾患などの治療および/または予防に、とくに関節および筋肉における炎症および疼痛[たとえば慢性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、骨関節症、尿酸性関節炎など]、皮膚の炎症性状態[たとえば日焼け、湿疹など]、眼の炎症性状態[たとえば結膜炎など]、炎症を伴う肺の障害[たとえば喘息、気管支炎、ハト飼育者病、農夫肺など]、炎症を伴う消化器の状態[たとえばアフタ性潰瘍、クローン病、萎縮性胃炎、いぼ状胃炎、潰瘍性大腸炎、脂肪便症、限局性回腸炎、過敏性腸症候

群など]、歯肉炎、(手術または障害後の炎症、疼痛、腫脹)、炎症に関連した発熱、疼痛、その他の状態、移植による拒絶、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、多発性軟骨炎、結節性動脈周囲炎、強直性脊椎炎、炎症性慢性腎状態[たとえば糸球体腎炎、膜性腎炎など]、リウマチ熱、シェーグレン症候群、ベーチェット病、甲状腺炎、I型糖尿病、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、特発性スブル、グレーブス病、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、自己免疫性血液疾患[たとえば溶血性貧血、真性赤血球性貧血、特発性血小板減少症、再生不良性貧血など]、重症筋無力症、ぶどう膜炎、接触皮膚炎、乾癬、川崎病、サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症、ホジキン病、癌[たとえば肺癌、胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌など]などの治療および/または予防に有効である。

【0015】さらに、本発明の化合物(I)またはその医薬として許容される塩は、I型アレルギー反応が関与する疾患(例えば、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、花粉症、実験的アレルギー性脳脊髄炎など)、ショック(例えば、敗血性ショック、アナフィラキシー性ショック、成人型呼吸窮迫症候群など)、動脈硬化症、血栓性疾患(血栓症、DIC(汎発性血管内血液凝固症候群))、虚血性疾患(虚血性心疾患、虚血性脳疾患、心筋梗塞、狭心症等)、脳血管痙攣、慢性閉塞性肺疾患、新生児肺高血圧症、びらん性関節炎、多発性筋炎、結節性多発動脈炎、強皮症、痛風、腸閉塞、DIC(汎発性血管内血液凝固症候群)またはショック等の高度の進行によって起こるいろいろな臓器不全(例えば、肺不全、腎不全、肝不全、消化管出血等)等の予防および治療にも有効であるが、特にI型アレルギー反応が関与する疾患(例えば、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、花粉症、実験的アレルギー性脳脊髄炎など)の予防および治療に有効である。これらの有効成分である化合物(I)またはその医薬として許容される塩はそれ自体をそのまま投与することもできるが、一般には、医薬として許容される種々の製剤組成物として投与される。製剤組成物の剤形の例としては、例えば溶液、乳濁液、懸濁液、カプセル剤、顆粒剤、散剤、錠剤、シロップ剤等の経口剤、軟膏剤、点眼剤、点鼻剤等の外用もしくは局所投与剤、注射剤、坐剤等が挙げられる。

【0016】これらの製剤組成物は例えば蔗糖、でんぶん、マンニト、ソルビット、乳糖、ぶどう糖、セルロース、タルク、燐酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビヤゴム、ポリエチレングリコール、蔗糖、でんぶん等の結合剤、例えばでんぶん、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルでんぶん、炭酸水素ナトリウム、燐酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカ

ルシウム、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤、例えばクエン酸、メントール、グリシン、ソルビトール、オレンジ末等の矯味剤、例えば安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、酢酸等の安定剤、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース等の分散剤、例えば水等の溶剤、例えば塩酸等の溶解剤、例えばモノステアリン酸ナトリウム等の乳化剤、例えばレモンエッセンスプレミヤ等の着香剤、例えば塩化ベンザルコニウム等の防腐剤、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、マイクロクリスタリンワックス、サラシミツロウ、流動パラフィン、白色ワセリン等の基剤等を用いて、常法により製剤化される。この発明の製剤組成物の投与量は患者の年齢、体重、症状、投与方法などにより異なるが、通常、その有効成分である化合物(I)またはその医薬として許容される塩を1回当たり0.01~300mg/kgの範囲内

【0017】試験例1: IgE抗体の産生に対する抑制作用

1. 試験方法

雌性(57BL/6×DBA/2)F₁およびDBA/2マウスを用いる。(57BL/6×DBA/2)F₁ 30

錠剤の処方内容

主 薬	試験化合物	32 mg
崩壊剤	カルボキシメチルセルロースカルシウム	6 mg
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg
賦形剤	結晶セルロース	適量
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
全 量		90 mg

【0020】実施例2

下記処方中の成分を常法に従って混合して、軟膏剤を得

マウスに、DBA/2の脾細胞を4日間隔で2回注射して、慢性GVH病を惹起させる。各注射には 5×10^7 個の細胞を含有させる。2回目の細胞注射の3日後から、8週間にわたり、薬物を1日1回経口投与する。最後の細胞注射から4週間後に、血しょう中のIgE抗体量をELISA法により測定する。化合物の活性を、IgE抗体の抑制率(%)として表わす。

2. 試験化合物

2, 3-ジヒドロ-6-(4-フルオロ-1-インドリニルカルボニル)-7-ヒドロキシ-9-メトキシ-5-オキソ-5H-ピリド[1, 2, 3-de]-1, 4-ベンゾオキサジン

3. 試験結果

【表1】

用 量 (mg/kg)	抑 制 率 (%)
32	68*

*: $p < 0.01$ で対称群と有意差

【0018】試験例2: 毒性試験

試験化合物(10mg/kg)のラット(一群 雌雄各5匹)に一日一回週7日2週間投与したが途中死亡例は認められなかった。以下に本発明を実施例により説明する。

【0019】実施例1

下記処方中の成分を常法により混合して、圧縮して錠剤を得る。

【数1】

40 る。

【数2】

軟膏剤の処方内容

主 薬	試験化合物	5 g
基 剤	サラシミツロウ	5 g
基 剤	流動パラフィン	24 g
基 剤	白色ワセリン	40 g
基 剤	マイクロクリスタリンワックス	2 g
乳化剤	モノステアリン酸グリセリン	2 g
溶 剤	精製水	適量
全 量		100 g

【0021】実施例3

*び点眼剤を得る。

下記処方中の成分を常法に従って混合して、点鼻剤および点眼剤を得る。【数3】

点鼻剤および点眼剤の処方内容

主 薬	試験化合物	500 mg
防 腐 剤	塩化ベンザルコニウム	0.01 mg
安定性化剤	エデト酸ナトリウム	0.01 mg
溶 剤	精製水	適量
全 量		10 ml